

# Evaluation of candidate endophenotypes for schizophrenia

Citation for published version (APA):

van Winkel, R. (2008). *Evaluation of candidate endophenotypes for schizophrenia*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20080131rw>

## Document status and date:

Published: 01/01/2008

## DOI:

[10.26481/dis.20080131rw](https://doi.org/10.26481/dis.20080131rw)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

The use of endophenotypes is a relatively novel approach to the genetics of complex disorders. For schizophrenia, several traits have been proposed as candidate endophenotypes for schizophrenia, yet the use of the term endophenotype has broadened over recent years to include traits that are biological markers rather than true endophenotypes. Furthermore, several candidate endophenotype have not been evaluated for key endophenotype characteristics. This thesis, *Evaluation of candidate endophenotypes for schizophrenia*, evaluates the usefulness of cognition, stress-sensitivity and metabolic disturbances as endophenotypes for schizophrenia.

**Chapter 1** describes the phenomenology of schizophrenia and the as of yet relatively unsuccessful attempt to find genes underlying it. The failure to identify schizophrenia genes through genetic association studies have lead to alternative approaches such as studies taking into account gene-environment interaction and replacement of the dichotomous disorder-outcome with continuous, ‘endophenotypic’ outcomes. The concept of endophenotypes is introduced, as being quantifiable intermediate factors in the genes-to-behaviors pathways which make genetic and biological studies for disease categories more manageable. Five criteria distinguish endophenotypes from biological markers: 1. they are associated with the illness in the population, 2. they are heritable, 3. they are state independent, 4. they cosegregate with the illness within families and 5. an endophenotype identified in probands is found in their unaffected relatives at a higher rate than in the general population. Based on these criteria and available literature on the three candidate endophenotypes, specific research questions are delineated. *For cognitive impairments*, the aim was to evaluate the course of the global cognitive measure IQ in patients who presented with a first episode of psychosis and to

investigate possible differences in course of IQ resulting from underlying phenotypic heterogeneity. A second aim was to investigate the relationship between IQ measures and functional outcome in this sample of first-episode patients. *For stress-sensitivity*, the aim was to evaluate whether COMT<sup>Val158Met</sup> would moderate the psychotic and affective reaction to daily life stressors in a sample of patients with psychosis and controls, and to evaluate whether this possible COMT<sup>Val158Met</sup> moderation could also be a causal mechanism in the development of psychosis, by assessing whether unaffected first-degree relatives of patients with schizophrenia who share a *Met* allele have greater concordance of subclinical symptomatology than relatives not sharing a *Met* allele. *For metabolic abnormalities*, aims were to assess the comparative adequacy of the widely used American Psychiatric Association/American Diabetes Association (APA/ADA) screening guidelines for detecting diabetes versus a screening guideline derived from the guidelines of the World Health Organization (WHO), to evaluate early changes in glucose metabolism after initiation of an atypical antipsychotic and to also assess the prevalence of metabolic abnormalities in a sample of patients diagnosed with bipolar disorder.

Following these specific research questions, **Chapter 2** described the longitudinal course of IQ in first episode patients diagnosed with schizophrenia. After ten years follow-up, there was no evidence for a deterioration of IQ. The hypothesis that estimated premorbid IQ would moderate the course of IQ was confirmed. Dichotomization revealed that in the high IQ group, which was hypothesized to reflect the ‘episodic subtype’, IQ measures did not remain stable over the follow-up period. A significant deterioration at the first hospitalization was seen, followed by an improvement up to premorbid level. In the low IQ group, which was hypothesized to reflect the ‘neurodevelopmental subtype’ a stable course of IQ was found. **Chapter 3** assessed the presence of a prospective association between cognition and

functional outcome in first episode patients with schizophrenia. The presence of a prospective as well as a cross-sectional relationship of the global cognitive measure IQ with 10-year functional outcome could be established. However, it was also found that assessing associations between cognitive measures at first hospitalization and subsequent functional outcome can give inconclusive results due to non-uniform intellectual deterioration from premorbid level in the period preceding the first hospitalization. These findings may help to explain the controversy in the literature regarding the prospective relationship between cognitive measures and subsequent functional outcome between chronic and first episode patients.

**In Chapter 4**, it was found that patients with psychosis and comorbid cannabis use react more strongly to stress than healthy cannabis users, showing an increase in psychotic and affective symptoms. Interestingly, there also was evidence for an interaction between stress and COMT<sup>Val158Met</sup> genotyped on increases in psychotic and affective symptoms, with patients with the *Met/Met* genotype showing the largest increases in symptomatology. These findings indicate the importance of taking gene-environment interaction into account in explaining transitions in momentary symptomatology in psychosis. **In Chapter 5**, we aimed to test the hypothesis that the COMT<sup>Val158Met</sup> *Met* allele is causally implicated in the development of affective and psychotic symptomatology in subjects genetically at risk for schizophrenia, by testing if first-degree relatives of patients with schizophrenia who share a *Met* allele have greater concordance of symptomatology than relatives not sharing a *Met* allele. The results showed that when relatives shared a *Met* allele, subclinical symptomatology showed significant concordance. This was not the case when relatives did not share a *Met* allele, which suggests that the *Met* allele may be involved in the causation of psychopathology, at least in populations with a genetic predisposition to psychosis.

**In Chapter 6**, the diagnostic properties of two different screening guidelines for the detection of diabetes in patients diagnosed with schizophrenia was evaluated: 1) assessing fasting glucose in all patients, as suggested by the American Psychiatric Association/American Diabetes Association (APA/ADA) and 2) a screening strategy derived from the guidelines of the World Health Organization (WHO) of assessing fasting glucose in all patients (step one), and subsequently performing an OGTT in patients with impaired fasting glucose (step two). The screening based on the APA/ADA guidelines detected less than half of the diabetes cases identified by the OGTT, whereas the proposed two-step strategy detected all but 1 diabetes cases. The data also suggested a high incidence of diabetes in patients diagnosed with schizophrenia. **Chapter 7** investigated the early changes in glucose metabolism in a naturalistic sample of patients with schizophrenia newly started on or switched to specific atypical antipsychotic medication. A significant proportion of these patients (4.4%) developed new-onset diabetes within 3 months. Initiation of clozapine resulted in a significantly higher risk for new-onset glucose abnormalities than initiation of aripiprazole. Furthermore, the evolution of glucose levels was significantly worse in patients initiated on clozapine, olanzapine and quetiapine than in patients initiated on aripiprazole. Clozapine was also significantly more deleterious than risperidone and amisulpride for fasting glucose changes. Type of initiation (start or switch) did not affect any of the metabolic parameters. **Chapter 8** showed that the metabolic syndrome and glucose abnormalities are not only highly prevalent in patients with schizophrenia but also in patients with bipolar disorder, implicating that assessment of metabolic abnormalities should be also part of the clinical management of patients with bipolar disorder.

**Chapter 9** summarizes the evidence for and applicability of cognition, stress-sensitivity and metabolic abnormalities as endophenotypes for schizophrenia. The cognitive instability around the first episode of psychosis in subjects with higher premorbid capacities makes the use of cognitive impairments as endophenotypic markers in these subjects potentially problematic, as cognitive assessments in this time-period may reflect illness-related, state-dependent characteristics rather than stable, endophenotypic traits suitable for genetic analyses.

Nevertheless, the global stability of cognitive measures from premorbid level up to at least ten years into the illness suggests that cognition could be a useful endophenotypic trait for genetic analyses, which is underscored by the finding that cognitive measures were able to differentiate between patients with a more neurodevelopmental and a more reactive profile (chapter 2) and had a direct relationship with functional outcome, cross-sectionally as well as prospectively (chapter 3), but only when premorbid or cognitive measures in patients with a certain illness duration were used. With regard to stress-sensitivity, findings show that it is associated with the illness (criterion 1), that it is presumably heritable (criterion 2), that it is state-independent (criterion 3), that it cosegregates with the illness within families (criterion 4) and is also found in a higher rate in unaffected relatives than in the general population (criterion 5). These findings suggest that stress-sensitivity is indeed a useful endophenotype for schizophrenia, although within-person trait-stability, developmental equivalence and test-retest reliability are concerns that need to be addressed in future research. **COMT** Although available literature has found that pathways of glucoregulation could be relevant for the etiology of schizophrenia, findings from this thesis suggest that its peripheral correlates, ie metabolic abnormalities, can not be considered as stable, ‘endophenotypic’ traits suited for genetic analyses aiming to investigate etiological mechanisms for schizophrenia, given the large and differential impact of atypical antipsychotics on prevalence and incidence rates of

metabolic abnormalities, as was demonstrated in chapters 6 and 7. Furthermore, the increase of metabolic abnormalities with age (developmental unequivalence) and the possibility of familial aggregation caused by non-genetic factors such as social class, lifestyle and dietary habits make the use of metabolic abnormalities as endophenotypic measures unfavorable. The implications of these findings, as well as suggestions for future research are given.

## SAMENVATTING

Het gebruik van endofenotypes is een relatief recente benadering voor de genetica van complexe stoornissen. Verschillende kenmerken werden al voorgesteld als kandidaat endofenotypes voor schizofrenie, hoewel het gebruik van de term endofenotype recent ten onrechte uitgebreid werd naar kenmerken die eerder biologische markers dan echte endofenotypes zijn. Daarnaast werden verschillende goede kandidaat endofenotypes nog onvoldoende onderzocht op essentiële kenmerken van een endofenotype. Deze thesis, *Evaluation of candidate endophenotypes for schizophrenia*, evalueert de toepasbaarheid van cognitie, stressgevoeligheid en metabole stoornissen als endofenotypes voor schizofrenie.

**Hoofdstuk 1** beschrijft de fenomenologie van schizofrenie en de tot nu toe relatief weinig succesvolle pogingen om risicogenen voor deze aandoening te vinden. Doordat de klassieke methodes weinig succes kenden werden er alternatieve methodes gezocht, zoals studies die zich richtten op gen-omgevingsinteracties en op continue, endofenotypische maten in plaats van op de aan- of afwezigheid van een bepaalde stoornis. Het concept endofenotype wordt geïntroduceerd, als zijnde quantificeerbare kenmerken die intermediair zijn tussen genen en gedrag. Vijf criteria onderscheiden endofenotypes van gewone biologische markers: 1. ze zijn geassocieerd met de ziekte, 2. ze zijn erfelijk, 3. ze zijn onafhankelijk van de fase van de ziekte, 4. ze segregeren samen met de ziekte binnen families en 5. endofenotypes worden in gezonde familieleden in verhoogde mate gevonden in vergelijking met de algemene bevolking. Gebaseerd op deze criteria en op de beschikbare literatuur voor de kandidaat endofenotypes worden vervolgens een aantal specifieke onderzoeksvragen geformuleerd. *Voor cognitieve stoornissen* was het doel om het verloop van IQ als globale maat voor cognitie te onderzoeken bij eerste episode patiënten, en met name mogelijke verschillen in het



verloop van IQ die onderliggend zouden kunnen zijn aan onderliggende fenotypische heterogeniciteit. Een tweede doelstelling was om de relatie tussen IQ en outcome te onderzoeken in deze patiëntengroep. *Voor stressgevoeligheid* was het doel om te onderzoeken of een kandidaat genetisch polymorfisme in het COMT gen, COMT<sup>Val158Met</sup>, de psychotische en affectieve reacties op stress in het dagelijkse leven zou modereren bij patiënten met psychose en bij gezonde proefpersonen, en of deze mogelijke moderatie ook causaal betrokken zou kunnen zijn bij de ontwikkeling van psychose. *Voor metabole stoornissen* waren de doelstellingen om twee verschillende guidelines voor het opsporen van diabetes bij schizofrene patiënten te evalueren. Verder waren doelstellingen om de vroege veranderingen na het opstarten van een atypisch antipsychoticum te belichten en om ook de prevalentie van metabole stoornissen bij bipolaire patiënten te onderzoeken.

Vertrekkende vanuit deze specifieke onderzoeksvragen wordt in **Hoofdstuk 2** het longitudinale verloop van IQ in eerste episode patiënten beschreven. Na tien jaar opvolging was er geen evidentie voor een afname van IQ. De hypothese dat geschat premorbied IQ het verloop van IQ zou modereren werd bevestigd. Dichotomizatie maakte duidelijk dat in de groep met het hoogste IQ, die verondersteld werd om het ‘episodische subtype’ te vertegenwoordigen, IQ niet stabiel bleef gedurende de periode van opvolging. Een significante daling van IQ bij de eerste opname werd gevolgd door een verbetering tot op het premorbide niveau. Bij de groep met het laagste IQ, die verondersteld werd om het ‘neurodevelopmental subtype’ te vertegenwoordigen, werd daarentegen wél een stabiel IQ gemeten. **Hoofdstuk 3** onderzocht of er een verband was tussen cognitie en outcome bij deze patiënten. De aanwezigheid van zowel een prospectief als een cross-sectioneel verband tussen IQ en de outcome na 10 jaar kon worden aangetoond. Daarentegen werd opgemerkt dat er geen verband was tussen IQ gemeten bij de eerste episode en outcome na tien jaar. Deze

bevindingen zouden de controverse in de literatuur over een mogelijk prospectief verband tussen cognitie en outcome kunnen verklaren.

**In Hoofdstuk 4** wordt beschreven dat cannabis gebruikende patiënten met psychose sterker op stress reageren dan gezonde cannabis gebruikers. Verder was er ook bewijs voor een interactie tussen stress in het dagelijkse leven en COMT<sup>Val158Met</sup> op psychotische en affectieve symptomen, waarbij patiënten met het *Met/Met* genotype de grootste toename van symptomatologie vertoonden. **In Hoofdstuk 5** werd de hypothese getest dat het COMT<sup>Val158Met</sup> *Met* allel causaal verbonden is met de mogelijke ontwikkeling van affectieve en psychotische symptomen bij mensen die een genetisch risico op schizofrenie hadden, namelijk eerstegraads familieleden van patiënten met schizofrenie. Wanneer familieleden een *Met* allel deelden, was er een significante concordantie van subklinische symptomatologie. Dit was niet het geval wanneer familieleden geen *Met* allel deelden, wat een mogelijke betrokkenheid van dit allel in het ontstaan van psychopathologie suggereert, tenminste bij mensen met een genetische predispositie voor psychose.

**In Hoofdstuk 6** worden de diagnostische eigenschappen van twee screenings guidelines voor de opsporing van diabetes bij patiënten met schizofrenie met elkaar vergeleken: 1) het bepalen van een nuchtere glycemie bij alle patiënten, zoals wordt voorgesteld door de American Psychiatric Association/American Diabetes Association (APA/ADA) en 2) een screenings strategie afgeleid van de guidelines van het WHO, namelijk het bepalen van een nuchtere glycemie bij alle patiënten (1<sup>e</sup> stap) en het vervolgens doen van een Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) bij patiënten met een verstoorde nuchtere glycemie. (2<sup>e</sup> stap). De screening gebaseerd op de guidelines van de APA/ADA detecteerde diabetes in minder dan de helft van de gevallen die werden geïdentificeerd door middel van de OGTT, terwijl de

tweestapsstrategie op één na alle gevallen van diabetes detecteerde. Ook werd er een hoge incidentie van diabetes gevonden in deze studie. **Hoofdstuk 7** belicht de vroege veranderingen in glucosemetabolisme bij patiënten bij wie een atypisch antipsychoticum werd opgestart. Een behoorlijk percentage van deze patiënten ontwikkelde diabetes binnen de drie maanden na het opstarten van het antipsychoticum (4.4%). Het opstarten van clozapine gaf een significant hoger risico op het ontwikkelen van diabetes dan aripiprazole. Clozapine, olanzapine en quetiapine hadden ook een significant slechter effect op glucosespiegels dan aripiprazole. Daarnaast was clozapine ook slechter dan risperidone en amisulpride met betrekking tot de evolutie van nuchtere glycemie. **In Hoofdstuk 8** werd aangetoond dat het metabool syndroom en glucose afwijkingen niet alleen vaak voorkomen bij patiënten met schizofrenie maar ook bij mensen met bipolaire stoornis, wat betekent dat de evaluatie van deze metabole stoornissen ook onderdeel zou moeten zijn van de behandeling van mensen met een bipolaire stoornis.

**In Hoofdstuk 9** wordt de evidentie en toepasbaarheid van cognitie, stressgevoeligheid en metabole stoornissen als endofenotypes voor schizofrenie samengevat. De cognitieve instabiliteit rondom de eerste psychotische episode bij patiënten met een hoger premorbied IQ maakt het gebruik van cognitieve stoornissen als endofenotypische markers potentieel problematisch, omdat in tegenstelling tot de vereisten voor een endofenotype, cognitie gemeten in deze periode niet stabiel en betrouwbaar is. Dit terwijl cognitie op langere termijn, namelijk van voor de ziekte tot tenminste tien jaar na aanvang, juist wél stabiliteit vertoont. Dit suggereert dat cognitie wél een goede endofenotypische marker zou kunnen zijn, hetgeen versterkt wordt door de bevinding dat cognitieve maten in staat waren om te differentiëren tussen patiënten met een meer ‘neurodevelopmental’ profiel en patiënten met een meer ‘episodisch’ profiel (Hoofdstuk 2), en ook een direct verband vertoonden met outcome, zowel

cross-sectioneel als prospectief (Hoofdstuk 3). De bevindingen met betrekking tot stressgevoeligheid toonden aan dat stressgevoeligheid geassocieerd is met de ziekte (1<sup>e</sup> criterium), dat het vermoedelijk genetisch is (2<sup>e</sup> criterium), dat het onafhankelijk is van het stadium van de ziekte (3<sup>e</sup> criterium), dat het met de ziekte cosegregeert binnen getroffen families (4<sup>e</sup> criterium) en dat het in verhoogde mate wordt gevonden in eerstegraads familieleden dan in de algemene bevolking (5<sup>e</sup> criterium). Deze bevindingen suggereren inderdaad dat stressgevoeligheid een goed endofenotype zou kunnen zijn voor schizofrenie, hoewel de stabiliteit binnen personen, test - hertest betrouwbaarheid en de invloed van leeftijd nog nader onderzoek behoeven. De bevindingen tonen ook aan dat COMT<sup>Val158Met</sup> mogelijk betrokken is bij verhoogde gevoeligheid aan stress en het ontwikkelen van symptomatologie. Hoewel er literatuur is die heeft aangetoond dat pathways van glucoregulatie mogelijk relevant zijn voor de etiologie van schizofrenie, tonen de bevindingen van deze thesis dat de perifere correlaten hiervan – metabole afwijkingen – geen stabiele, ‘endofenotypische’ kenmerken zijn die geschikt zijn voor genetische analyses naar schizofrenie, gezien de grote en differentiële impact van atypische antipsychotica op prevalentie en incidentiecijfers van diabetes en andere metabole stoornissen, zoals werd aangetoond in hoofdstukken 6 en 7. Daarnaast maakt de toename van metabole stoornissen met de leeftijd en de mogelijkheid dat niet-genetische factoren - zoals sociale klasse levensstijl en eetgewoonten - de familiale aggregatie van metabole stoornissen bepalen het gebruik van metabole stoornissen als endofenotypische maat onwenselijk. De implicaties van deze bevindingen, alsmede suggesties voor toekomstig onderzoek worden besproken.